

# Prädiktivmedizin mittels Zytomik

Frühere: [Zellbiochemiegruppe](#)

- [Max-Planck-Institut für Biochemie](#), Martinsried

## Individualisierte Vorhersagen von Krankheitsverläufen

(Evidenz basierte Medizin auf Zellniveau)

- [< Zellbiochemie](#) ([PDF](#))

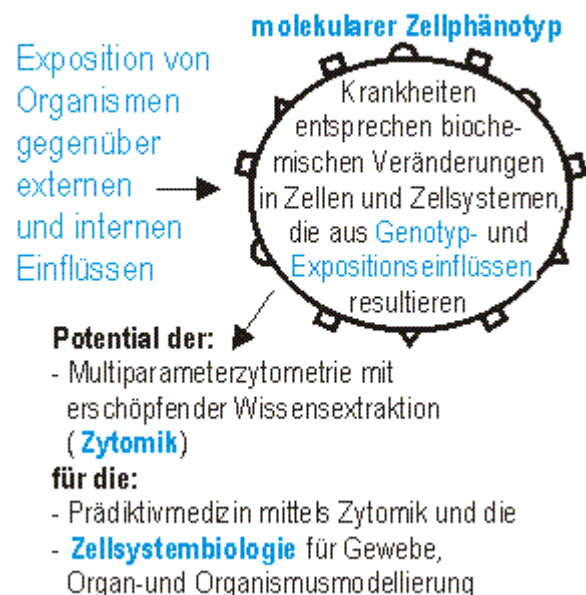
• = Externe Links

### 1. Zielsetzung und Potenzial

**1.1** Medikamente werden typischerweise nach bester *Gruppen(Kohorten)wirksamkeit* entwickelt und in der *Therapiephase* bei ähnlichen Patientengruppen eingesetzt. Bei einem gewissen Prozentsatz von Patienten kann ein Medikament *wirkungslos* bleiben oder unerwünschte Nebenwirkungen (adverse drug reactions (ADR)) hervorrufen trotz insgesamt verbesserter *Prognose (=Gruppenzukunft)* der gesamten Patientengruppe, was suboptimal ist. *Richtige Vorhersagen* über die Reaktivität des Einzelpatienten vor Therapiebeginn sind deshalb ein *vorrangiges Ziel* der [Prädiktivmedizin](#) (*prädiktive Medizin*) mittels [Zytomik](#). Individualisierte Vorhersagen des weiteren Krankheitsverlaufs können die gesamttherapeutische Wirksamkeit von Medikamenten erhöhen, dem "[primum nil nocere](#)" Prinzip der Medizin und dem Patientenwunsch besser entsprechen, *individualisiert* d.h. durch eine für den *Einzelfall optimierte Therapie* von einer Krankheit geheilt zu werden.

**1.2** *Prädiktivmedizin mittels Zytomik (molekulare Zellsystemanalyse)* ([Abb.1](#)) strebt eine >95% oder höhere Richtigkeit der Vorhersage des Therapie abhängigen Krankheitsverlauf durch differenzielle [Datenmuster-Klassifizierung](#) (*prädiktive Differenzialmuster, prädiktive Differenzialklassifikation*) molekularer Zellphänotypen beim Einzelpatienten an. Sie werden mittels zytometrischer oder anderer Messung bestimmt. Zellen sind die elementaren Funktionseinheiten von Zellsystemen ([Zytome](#)), Organen und Organismen. *Krankheiten* entstehen durch molekulare Veränderungen in *Zellen*, was für die frühe Entdeckung von *Krankheiten* bedeutet: **Zellen wissen es meistens zuerst**. Dies unterstreicht die Bedeutung der zytometrischen Analyse *molekularer Zellphänotypen*, die sich durch *Genotyp- und Expositionseinflüsse* verändern können. Falls keine krankheitsinduzierenden Zellen gewonnen werden können, besteht die Möglichkeit, *Reaktionszeichen* immunologischer *Indikatorzellen*, wie die zelluläre oder humorale Antwort von

### Zytomik als Zellsystemanalyse



**Abb.1** [Systemzytometrie](#) und Zellsystembiologie

Lympho-/Monozyten oder die Granulozytenaktivierung in Blutproben bzw. in anderen Körperflüssigkeiten zu messen.

Ähnliche Krankheitszustände können durch *hohe* genotypische Empfindlichkeit bei *niedriger* Exposition oder durch *niedrige* genotypische Empfindlichkeit bei *hoher* Exposition entstehen. Die *hohe* genotypische Diversität des Menschen bei einer vergleichsweise *geringen* Anzahl möglicher Krankheiten unterstreicht das *Potenzial molekularer Zellphänotypen* als *diagnostische Therapie leitende* und *prädiktive Indikatoren* für den weiteren Krankheitsverlauf. Deshalb mag es vielversprechender sein, *molekulare Zellphänotypen* therapeutisch zu beeinflussen als Patienten entsprechend ihres *individuellen Genotyps* zu behandeln, was die Anzahl möglicher Therapien deutlich reduzieren würde.

Es ist in jedem Fall *fraglich*, ob das zukünftige Auftreten von Krankheit *allein* vom *Genotyp* aus vorhergesagt werden kann, zu einer Zeit, wo die *zukünftige Expositionsgeschichte* eines Individuums noch unbekannt ist. Die *Exposition* gegenüber *externen Einflüssen* ist ein wichtiger Krankheitsverursacher, wie etwa aus dem uneinheitlichen Auftreten von *Morbus Parkinson* bei *identischen Zwillingen* (z.B. [ref.1,2](#)) ersichtlich ist. Es ist möglich, dass *molekulare Zellphänotypen* auch in diesem Fall *frühere* Informationen über das *zukünftige Auftreten* von Krankheit enthalten als die *alleinige* Bestimmung des *Genotyps*.

**1.3 Differenzielle** Klassifizierungsmasken entstehen durch die iterative Anreicherung der diskriminantesten Parameter der [anfänglichen Tripelmatrixmuster](#) aller Patientenmesswerte. Der Optimierungsprozess ergibt [Krankheits-](#) und [Patientenklassifizierungsmasken \(jeweils rechte Tabellenspalte\)](#). Diese stellen direkte oder indirekte *molekulare Äquivalente* von Krankheitsprozessen dar. Solche Klassifizierungsmasken können für kranke oder Krankheits-assoziierte Zellen untersucht werden, wie zum Beispiel Entzündungszellen für die standardisierte Klassifizierung differentieller *Immunreaktionen*. Die jeweiligen Datenmuster können bis zu einem gewissen Grade zwischen einzelnen Patienten [variieren](#), wegen den von Person zu Person unterschiedlichen Kombinationen von genotypischen und Expositionseinflüssen. Das beeinflusst die Richtigkeit des [robusten Klassifizierungsprozesses](#) jedoch nicht. Die *individuell optimale* Therapie in stratifizierten Patientengruppen kann, bei Verfügbarkeit geeigneter Klassifizierer, im Einzelfall mittels Datenmusterklassifizierung (Datenmusteranalyse) aus mehreren grundsätzlich möglichen Therapien ermittelt werden (*individualisierte Medizin bzw. personalisierte Medizin* z.B. in Kaplan-Meier stratifizierten Patientengruppen). Das vorgestellte Konzept der personalisierten Medizin zielt auf die verbesserte Versorgung bereits erkrankter oder gerade erkrankender Patienten ab, **nicht** aber auf die Ermittlung möglicher *zukünftiger Krankheitsrisiken* aus dem individuellen Genotyp (*gläserner Mensch*). Das Konzept verfügt über einen *weiteren Anwendungsbereich* als die *Pharmakogenomik* und *Prädiktivmedizin mittels Genomik* Konzepte der personalisierten Medizin, wenn diese auf Genotypanalyse *beschränkt* bleiben. Es fußt auf *algorithmisch* ermittelten [Datenmustern](#), deren Ermittlung *keine* Statistik- oder Korrelationsauswertung (Dendrogramme) der Meßdaten erfordert

**1.4** Patienten mit der Vorhersage "*Verschlechterung*" können unter Therapie nach einiger Zeit zu "*komplikationsfreien*" Patienten werden, wie z.B. in der [Intensivmedizin](#). Die vorausseilende Erkennung von Krankheitsverschlechterung oder Besserung ergibt eine therapeutische [Vorlaufzeit](#) zum frühzeitigeren präventiven Therapiebeginn bzw. zur früheren Therapiereduzierung (Präventivmedizin, präventive Medizin).

**1.5** Die therapeutische *Vorlaufzeit* kann die Therapieeffizienz durch Vermeidung oder Verminderung krankheitsbedingter, irreversibler Gewebeschädigungen steigern sowie unerwünschte therapeutische Nebenwirkungen vermindern. Sie kann auch dazu führen, *Risikopatienten* bereits vor dem Krankheitsausbruch zu identifizieren, wie etwa bei Asthma, sowie infektiösen, entzündlichen und rheumatischen Krankheiten oder bei Diabetes, was den Krankheitsausbruch *verzögern* und zu einer *Reduzierung* der Gesamtkomplikationsrate bei diesen Krankheiten als wesentliche praktische Konsequenz führen kann.

**1.6** Die Richtigkeit der Vorhersage des zukünftigen Krankheitsverlaufs kann durch die Zusammenführung informativer Parameter aus verschiedenen Studien in die Krankheitsklassifizierungsmasken ("*Krankheits-Signatur*") von gegenwärtig üblicherweise 95% prinzipiell auf 99% oder höher gesteigert werden. Die *Wissensextraktion* mittels Datenmusterklassifizierung ist unabhängig von mathematischen Annahmen zu den Werteverteilungen der Meßparameter, die optimale Klassifizierung wird weitestgehend ohne Risiko für eine irrtümliche Auswahl suboptimaler Datenmuster erreicht und ist vergleichsweise *robust* gegen fehlerhafte Klassifizierungen statistischer Zufallsabweichungen als echte Abweichungen.

**1.7** Die zweistufige Forschungsstrategie besteht aus einer **i**) *Hypothesen-gesteuerten* Messparameterauswahl (*deduktiver Zugang*) bei der Erhebung *molekularer Zellphänotypmuster* zur Unterscheidung kranker von gesunden Personen, gefolgt von der **ii**) *hypothesenfreien* differentiellen Datenmusterklassifizierung (data mining) der Zellparameter aller untersuchten Zellen in ihrer vollen *Heterogenität*.

Die Nutzung gesunder Personen als *Referenzgruppen* ermöglicht die Entwicklung *standardisierter Klassifizierer* (*periodisches System der Zellen*) mittels kombinierter Reklassifizierung der diskriminantesten Parameter aus mehreren Studien (*induktiver Zugang*), die mit unterschiedlichen Hypothesen und anderen Parametern an ähnlichen Patientengruppen durchgeführt wurden. Auch nicht zelluläre Parameter z.B. von Serum, Urin oder Liquor können analysiert werden. Auf diese Weise entstehen *selbstschärfend* Datenmuster mit immer größerer Unterscheidungsfähigkeit zwischen krank und gesund. Dies mag zur Identifizierung neuer *molekularer Brennpunkte* führen, die gegenwärtig, mangels Vorwissen, der Hypothesenbildung unzugänglich sind ("*beobachtende Molekularmedizin*").

Die *Daten-gesteuerte molekulare top-down Analyse* zellulärer und anderer Parameter ist in der Anfangsphase vergleichsweise *unabhängig* vom detaillierten Vorwissen über die letzte molekulare Krankheitsursache. Insbesondere ist es nicht erforderlich, zuerst die molekularen Effekte *Hypothesen gesteuert* Störungen *zellulärer Modellsysteme* zu kennen, um genügend Vorwissen über krankheitsbetroffene Stoffwechselwege als *Voraussetzung* für das Studium spezifischer Krankheitsprozesse anzusammeln, wie im vom Gen zur Zelle gerichteten *bottom-up* Konzept der *Systembiologie*. Im Gegensatz dazu werden bei der *molekularen Zytomerforschung*, *differenzielle molekulare Krankheitsmuster* in Patientenzellen analysiert. Der Umweg, molekulare Mechanismen in möglicherweise *ungeeigneter zellulärer Modellsysteme* zu untersuchen, wird hierdurch vermieden. Darüberhinaus ergibt sich Information über den therapieabhängigen *zukünftigen Krankheitsverlauf beim Einzelpatienten* mit dem Potenzial zur vereinfachten Untersuchung von *Krankheitsmechanismen* und zur Entwicklung neuer *Hypothesen*.

**1.8** Krankheits-induzierende molekulare Stoffwechselwege können durch *retrograde Molekularanalyse* (reverse-engineering) der differentiellen molekularen Zellphänotypen auf *Zellsystemebene* näher erkundet und mathematisch modelliert werden (*biomedizinische Zellsystembiologie*). Hierbei ist es wahrscheinlich, daß neue *Zielmoleküle* und *Leitstrukturen* für die *Medikamententwicklung* gefunden werden können, da die *Hypothesen-freie* Datenmusterklassifizierung *unbekannte molekulare Wissensräume* ansprechen kann, die der Hypothesenentwicklung verborgen sind. In diesem Sinne ermöglicht die *Zytomik* den Zugang zur *biomedizinischen Zellsystembiologie*.

**1.9** Das beschriebene Klassifizierungskonzept *konzentriert* die differentiell informativsten molekulare Zellparameter in spezifischen *Krankheits-Klassifizierungsmasken*, die typischerweise zwischen **5** und 30 Parameter enthalten. Die Vorgehensweise läuft demgemäß nicht auf die Bestimmung einer immer größerer Anzahl molekularer Parameter hinaus, die häufig eher zu Interpretationsschwierigkeiten als zu mehr Klarheit im Einzelfall führen. Das Konzept reicht vom *apparenten molekularen Zellphänotyp* als

Krankheitsäquivalent zur molekularen Kodierungsinformation auf Genomebene. Das *Potenzial* des Einzelpatienten sowie Einzelzell-gerichteten *Analysekonzeptes* liegt in seiner allgemeinen Anwendbarkeit auf verschiedenste Bereiche der klinischen und ambulanten Medizin. Dies wird nachfolgend durch die Ergebnisse einer Reihe [kollaborativer Projekte](#) mit Kliniken und anderen wissenschaftlichen Einrichtungen sowie im Rahmen der Europäischen Arbeitsgruppe für Klinische Zellanalyse (• [EWGCCA](#)) für die klinische Zytomik unterstrichen. Die augenscheinliche Herausforderung besteht im allgemeinen Ausbau dieses Konzeptes bis zur Patientenebene, in gemeinsamer Anstrengung von Wissenschaft, Klinik und Industrie z.B. im Rahmen der Bemühungen zur Konzeptualisierung eines [Humanzytomprojektes](#) ([PPT](#), [ref181](#), [ref175](#), [ref170](#), [Konzepte](#), [Definitionen](#), [Zytomikliteratur](#)) oder der Etablierung eines *periodischen Systems der Zellen*. Ein solches Zellsystem mit Stammzellen oder anderen spezifischen Zellkompartimenten als Referenz ähnelt im Namen *nicht* aber im Inhalt dem früher vorgeschlagenen • [periodischen Sytem für Pflanzenzellen](#).

Ein Humanzytomprojekt kann die Entwicklung eines *molekularen Krankheitsklassifizierungssystems* befördern. Die Anzahl menschlicher Krankheiten bewegt sich in den *hundertern* oder *tausenden*, d.h.deutlich *weniger* als die Anzahl der Menschen auf diesem Planeten. Eine gegebene *Krankheit* manifestiert sich deshalb in einer Vielzahl *genetisch verschiedener Menschen* mit jeweils unterschiedlichen Umweltexpositionen und Krankheitsgeschichten. Dies führt zu *Heterogenitäten* beim Therapieerfolg z.B. bei rheumatischen Erkrankungen oder Malignomen. Die *klinische Medizin* trägt dem durch eine *prätherapeutische Patientenstratifizierung* Rechnung, um, so gut wie möglich, die *therapiesensitiven* Patienten zu identifizieren. Ein *Klassifizierungssystem* für Krankheiten, das auf [standardisierten Datenmustern](#) beruht, hat das Potenzial zur *präziseren* Definition diagnostischer Entitäten unter Einschluss der [Vorhersage](#) des *Therapieerfolgs* im Einzelfall.

## 2. Individualisierte Vorhersagen des zukünftigen Krankheitsverlaufs (Medizinische Zytomik, Klinische Zytomik)

- [prätherapeutische Identifizierung von Hochrisiko AML Patienten](#)
- [prätherapeutische Identifizierung von Hochrisiko DLBCL Patienten](#)
- [Bestimmung der Krankheitsaktivität und Vorhersage der Therapieeffizienz in SLE Patienten](#)
- [Identifizierung von Risikopatienten nach colorektaler Krebsoperation](#)
- [Salicylat & Hyperthermie während der Influenza oder COVID-19 Virus Inkubationszeit](#)
- [prädiktive Identifizierung von Hochrisiko Sepsispatienten in der Intensivmedizin](#)
  - ARTE TV (nicht mehr on-line)
- [präoperative Identifizierung von Risikopatienten für postoperative Ergüsse und Ödem \(POEE\) in der Kinderherzchirurgie](#)
  - 3sat Nano TV (nicht mehr on-line)
- [Identifizierung von Risikopatienten nach Melanomchirurgie](#)
- [Risikoabschätzung für Übertrainingsyndrom bei Radrennfahrern](#)
- [Risikoabschätzung für Myokardinfarkt](#)
- [Leukämie & Lymphomklassifizierung](#)
- [juveniles Asthma](#)
- [Infektion mit humanem Immundefizienzvirus \(HIV\)](#)

## 3. Nicht medizinische Datenklassifikationen

- [Klassifizierung von Seewassermikroplankton](#)

## 4. Referenzen

1. *CM Tanner, R Ottman, SM Goldman, J Ellenberg, P Chan, R Mayeux JW Langstorf*. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* (1999) **281**:341-346.
2. *K Wirdefeld, M Gatz, ChA Reynolds, CA Prescott, NL Pederson*. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* **32**(10):1923:e1-1923.e8.doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.017.

## 5. Zeitverlauf Konzeptentwicklung

---

- [< Zellbiochemie](#)
- 

### *Off-line Internet zur Zeitersparnis !*

- [Herunterladen](#) der ZIP Datei: **classim1.zip** mit den Internetdateien der AG Zellbiochemie z.B. in das Verzeichnis: **d:\classimed\**, dortige Entpackung und Adresseintrag: **file:///d:/classimed/cellbio.html** ins URL-Fenster des Internetbrauser ermöglicht die verzögerungsfreie Ladung aller Textseiten und Abbildungen von der eigenen Festplatte.

---

Impressum

© 2020 [G.Valet](#)

Mail

Internet: <https://www.classimed.de/cellbio.html>

letzte Aufdatierung: 30.03.2020

Erste Darstellung: 15.11.2002

---